



⑪ Aktenzeichen: P 33 10 263.5
⑫ Anmeldetag: 22. 3. 83
⑬ Offenlegungstag: 27. 9. 84

⑯ Anmelder:

Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

⑯ Erfinder:

Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

1) h
A/

Fig 4
p21-p24

⑯ Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komatöse Zustände verursachen.

BEST AVAILABLE COPY

FRESENIUS AG
6380 Bad Homburg v.d.H

PATENTANWÄLTE
R.-A. KUHNEN*, DIPL.-INC.
W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM
P.-A. WACKER*, DIPL.-INC., DIPL.-WIRTSCH.
11 FR 0456 4/kub

TELEFONISCHE AUSKUNFTEN SIND NUR NACH SCHRIFTL. BESTÄTIGUNG VERKÜNDLICH!

Patentansprüche

1. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abzutrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL. 06171/56849
TELEX 4186343 fawad

BÜRO 8050 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEF. 526547 fawad

ZWEIBÜRO 8330 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/36616

nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, durch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe, höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaffine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tierischen und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man stark raffinierte Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, die stark hydriert sind, dimethylierte Silcone und/oder perhalogenierte Kohlenwasserstoffe einsetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Ruböl, Sojabohnenöl, Spermöl und/oder Paraffinöl einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungsflüssigkeit in gesättigter Form vorliegt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150, insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß man der Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende Mittel zusetzt.

1 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel Verbindungen mit einer oder mehreren Carboxylgruppen einsetzt.

5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel höhere Fettsäuren oder Dicarbonsäuren einsetzt, die ggf. mit einer Carboxylgruppe mit

10 10 Glycerin verestert sind.

15 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel Glycerinbernsteinsäureester, Oxal-essigsäure und/oder Zitronensäure einsetzt.

20 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Membran von der zu reinigenden wässrigen Lösung oder der Reinigungsflüssigkeit benetzt wird, wobei die Poren der Membran und ggf. die der anderen Flüssigkeit zugewandte Fläche der Membran von der benetzenden Flüssigkeit benetzt werden.

25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Polymerisate für die Membran regenerierte Cellulose, Celluloseacetat, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure sowie deren Ester, Polyacrylsäurenitril, Poly(aromatische)-amide, Polycarbonat, Polysulfone, Polyether, Polyethylen, Polypropylen, Polybutene, Polyurethan, Polyisobutylen, Polystyrol, Polyvinylether, Polyvinyl-ester oder PTFE einsetzt.

30 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Membran eine Dicke von 1 - 500, vorzugsweise 5 - 300, insbesondere 10 - 100 μm aufweist.

1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -
5 10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -
0,5 µm beträgt.

10 18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t durch
15 einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine
polymere Membran (18, 48) in einer ersten Behälterhälf-
te (14, 50) und einer zweiten Behälterhälfte (16, 52)
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste
Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-
20 stellt.

25 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, da durch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhälf-
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.

30 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, da durch
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.

35 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines
Druckgefälles angeordnet ist.

5 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, da durch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

1

über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74) verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

FRESENIUS AG
6380 Bad Homburg v.d.H.

PATENTANWÄLTE
R.-A. KUHNEN*, DIPLO.-ING.
W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPLO.-CHEM.
P.-A. WACKER*, DIPLO.-ING., DIPLO.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden,
10 und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.

15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipophiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.

20

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL. 06171/56849
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8050 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEX 526547 pawa d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUC — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-802

1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis. Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen, komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungsfunktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise Phenole, Merkaptane und Fettsäuren, durch chemische Umwandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegenden Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hilfe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzymatische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünschten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion verloren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbesondere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, werden nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr Nutzen.

1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hamodialyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der
einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren ande-
re Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
5 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen
beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssig-
keiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen
Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl.
10 durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyse-
lösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige
Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte,
lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Mem-
bran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentli-
chen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubi-
15 lisierenden Eigenschaften besitzt.

Auch mit der Hamofiltration kann dieses Problem nicht ge-
löst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt
wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
20 20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zu-
rück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen
kann.

25 Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzym-
reaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternom-
men, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substan-
zen, beispielsweise Leberoxine, zu entfernen. Dabei wird
durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran
30 zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslo-
sung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion,
deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen
enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssig-
membran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üb-
licherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die
35 lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel,
beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u.
dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihren

1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patent-
schriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098,
24 34 550 sowie den US-Paten 34 10 794, 37 79 907 u.dgl.
beschrieben.

5

Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung, die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert, aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberfläche die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlösung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlösliche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phenol oder Naphtol in flüssiger Lösung vor und vermischt diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest, daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembranschicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran entfernt werden.

25 Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zunächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen natürlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt darstellt.

30 Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren oder durch Zusatz eines emulsionbrechenden Mittels.
35 Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emulsionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkeiten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt werden können.

10 Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wässrigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkeiten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerscheinungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssigkeitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung gebracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmembran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

15

Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssigkeit stattfindet.

25 Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vorstehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesentlichen das gleiche Trennverhalten wie die bekannte

Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

10

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

20 Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

25

30 Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

35

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

1 gefälles permeieren die im wässrigen System, beispiels-
weise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispiels-
weise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die
hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und
5 werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die die-
se Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige
Lösung.

10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so-
lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für
die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzen-
trationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausge-
glichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber wäh-
rend der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von
diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser
Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemi-
sche Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung die-
ser Substanzen u.dgl.

20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren
ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den
abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann
wunschgemäß wieder eingesetzt werden.

25 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennens-
werte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran
besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine
der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Re-
gelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite
30 der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmit-
tel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vor-
liegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran be-
netzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der bei-
den Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssig-
keit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf
35 die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Ober-
fläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die
beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-

dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wässrigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren und somit entfernt werden können.

5

Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Reinigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer speziellen Aufbereitung bedurfte.

10

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung erläutert.

15

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit der Erfindung

20

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungseinheit unter Darstellung der benetzten Membran

25

Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter Herausstellung der benetzten Membran

und

Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

30

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können, gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorganischer oder organischer Art sein können. Unter lipophilen Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die gleichermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen, die erheblich besser in Wasser löslich sind als in unpolaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

35

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfin-
dungsgem. Verfahrens praktisch keine nennenswerte Ex-
traktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet.
5 Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle,
ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern
sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen
Umfang löslich sind.

10 Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, bei-
spielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftre-
tenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln,
wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssig-
keit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas
15 zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Pa-
tienten unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Ins-
besondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein
erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu ex-
trahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst
20 und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbe-
denklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungs-
mittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die
in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht lös-
lichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel ver-
standen, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich
25 sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe,
beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte
Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindun-
gen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin
können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tieri-
30 schen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Moleku-
largewicht bis 1000 verwendet werden.

35 Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark
raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkoh-
lenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzli-
chen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baum-
wollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können
auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise

1 eingesetzt werden, wobei sie mindestens 10 Gew.-% mehr Wasserstoff enthalten als bei normaler Sättigung.

5 Weiterhin können dimethylierte Silicone eingesetzt werden. Ebenfalls geeignet sind perhalogenierte Kohlenwasserstoffe.

10 Derartige Lösungsmittel werden beispielsweise von der Firma Merck, Darmstadt, unter der Bezeichnung "Paraffin dickflüssig" und "Paraffin dünnflüssig", von der Firma ESSO unter der Bezeichnung "Bayol 90" und "S 100 N", von Bayer als Siliconöl A usw. vertrieben.

15 Besonders bevorzugt sind vom pharmakologischen Standpunkt aus die pflanzlichen und tierischen Öle, beispielsweise Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Rüböl, Sojabohnenöl und Spermöl, sowie physiologisch unbedenkliches Paraffinöl. Insbesondere sollen die natürlichen Öle in gesättigter Form vorliegen.

20 20
Diese Lösungsmittel weisen bei normaler Körpertemperatur eine Viskosität von 0,1 - 150, insbesondere 10 - 80 cSt auf.

25 25
Neben den vorstehend genannten Toxinen Phenolen, Mercaptanen und Fettsäuren weist das Blut beim Leberversagen einen stark erhöhten Spiegel von Ammoniumionen auf. Diese Ammoniumionen liegen mit dem Ammoniak im Gleichgewicht vor, das sowohl in polaren als auch unpolaren Lösungsmitteln sehr gut löslich ist. Demzufolge können Ammoniumionen unter Abspaltung eines Protons in Form des reinen Ammoniaks in eine lipophile Phase übergehen, wobei der ionische Zustand ohne Schwierigkeiten aufgehoben werden kann. Um auch das Ammoniak aus dem Blut abzutrennen, wird die vorstehend erwähnte Reinigungsflüssigkeit mit einem Ammoniak abfangenden Mittel vermischt, beispielsweise mit Carboxylgruppen aufweisenden Verbindungen. Vorgezugsweise wird man als Carboxylgruppen aufweisende Ver-

30 30

35 35

1 bindungen Carbonsäuren einsetzen, die vorteilhafter Weise physiologisch unbedenklich sind. Hierzu gehören die zur Bildung der vorstehend erwähnten Öle beitragenden höheren Fettsäuren in reinem Zustand, Dicarbonsäuren, die ggf.

5 mit einer Carboxylgruppe mit Glycerin verestert sind, wo bei die zweite Carboxylgruppe mit Ammoniak reagieren kann, beispielsweise Glycerinbernsteinsäureester, Oxal-essigsäure, Zitronensäure u.dgl.

10 Bei der Extraktion dringt die zu extrahierende Komponente aus der wässrigen zu reinigenden Lösung in die Phasengrenzschicht ein, die durch das Lösungsmittel gebildet wird. Als Phasengrenzschicht wird also die Schicht bezeichnet, die durch den Teil der Flüssigkeit gebildet

15 wird, der entweder auf der Oberfläche der Membran haftet, diese also benetzt oder sich in den Poren der Membran befindet. Diese Phasengrenzschicht permeiert die abzutrennenden Substanzen und gelangen anschließend in das Reinigungsmittel. Welche der beiden Lösungsmittel nun die Phasengrenzschicht bildet, hängt von den Polaritätseigenschaften der eingesetzten Membran ab. Sofern eine hydrophile Membran eingesetzt wird, wird diese von dem Wasser benetzt und durchsetzt. Andrerseits wird eine hydrophobe Membran von dem lipophilen Lösungsmittel benetzt und

20 durchsetzt. Somit stellt die Membran in jedem Fall eine Barriere für das Lösungsmittel mit anderen Polaritäts-eigenschaften dar.

25 Eine derartige Membran ist zweckmäßigerweise nur für bestimmte Stoffe mit einem bestimmten Durchmesser durchlässig. Dieses Trennvermögen hängt natürlich von der Vielzahl der Membranöffnungen ab, mit der die Membran versehen ist. Deswegen trifft also der mittlere Durchmesser der Membranöffnungen die Selektion der Teilchen. Erfindungsgemäß wird der Durchmesser einer Membranöffnung so gewählt, daß einerseits die benetzende Flüssigkeit nicht durch die Membran hindurchtritt und sich mit der nicht-benetzenden Flüssigkeit vermischt und andererseits der

1 angestrebte Stoffaustausch praktisch nicht behindert wird.

5 Die Dicke der Membran ist ebenfalls zu beachten, da diese die Länge der Poren und damit die von den abzutrennenden Stoffen zu permeierende Strecke festlegt. Diese Strecke bedingt die Trennleistung des gesamten Systems, so daß es vorteilhaft ist, eine möglichst dünne Membran einzusetzen, wenn eine hohe Abtrenngeschwindigkeit erreicht

10 werden soll.

15 Es hat sich herausgestellt, daß die Membranen, die üblicherweise für Dialysefilter bei künstlichen Nieren eingesetzt werden, diese Erfordernisse erfüllen, so daß es zweckmäßig ist, auf diese Membranen zurückzugreifen. Dabei spielt es keine wesentliche Rolle, ob diese Membranen im wesentlichen eben ausgebildet sind oder aber in Form eines Hohlfadens vorliegen. Weiterhin können neben symmetrischen auch asymmetrische Membranen eingesetzt werden,

20 bei denen die als Filter wirkende Membran durch eine schwammartige mikroporöse Stützschicht unterstützt ist.

25 Derartige Filter bestehen, sofern sie aus einer ebenen Membran gebildet werden, aus einer Vielzahl von übereinander gestapelten Membranlagen und, sofern sie aus Hohlfäden aufgebaut sind, aus einem Bündel von Hohlfäden, die innerhalb eines Gehäuses angeordnet sind und deren Enden jeweils von einer Dichtmasse umgeben sind. Beide Filterarten erlauben den Zutritt von zwei Flüssigkeiten durch

30 jeweils zwei entsprechende Zulauf- und Ablaufstutzen.

35 Beispiele für polymere Materialien derartiger Membranen sind regenerierte Cellulose, Celluloseacetat, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure sowie deren Ester, Polyacrylsäure-nitril, Poly(aromatische)amide, wie Polyamid-Benzoehydrazid, Polycarbonat, Polysulfone, Polyether, Polyethylen, Polypropylen, Polybutene, Polyurethan, Polyisobutylen, Polystyrol, Polyvinylether, Polyvinylester, PTFE u.dgl.

1 Derartige Membranen und daraus hergestellte Dialysatoren sind beispielsweise unter der Bezeichnung "Cuprophane", AN 69, RP 610 (Rhonepoulenc) Lundiamajor und Lundiamajor-highflux (Gambro) und Hemoflow (MTS), ultra-flo (Baxter-Travenol) u.dgl. im Handel erhältlich.

5

Bevorzugt sind polymere Membranen auf der Basis von Celluloseacetat, Polyacrylnitril, Polymethylmethacrylat, Polysulfon und Polypropylen, wobei das letztere hydrophob ist.

10 Diese Membranen können sowohl in ebener Form als auch in Form eines Hohlfadens hergestellt werden. Ein derartiger Hohlfaden auf der Basis von Polypropylen wird beispielsweise von der Firma Enka AG unter der Bezeichnung PS 504 und 510 hergestellt.

15 Bei derartigen Membranen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, daß die Membrandicke in einem Bereich von 1 - 500, vorzugsweise 5 - 300, insbesondere 10 - 100 μm liegt.

20 Die maximale Öffnung oder Porenweite kann ebenfalls in einem weiten Bereich variieren. Zweckmäßigerweise liegt sie in einem Bereich von 50 Å - 10 μm , vorzugsweise 0,01 - 1, insbesondere 0,05 - 0,5 μm .

25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei jeder Temperatur durchgeführt werden, bei der die Phasengrenzschicht und die Flüssigmembran stabil bleiben. Zweckmäßigerweise wird man entweder bei der Umgebungstemperatur oder bei der Körpertemperatur des Patienten arbeiten.

30 Wie bereits vorstehend festgestellt, soll die benetzende Flüssigkeit nicht aus den Membranporen in die nichtbenetzende Flüssigkeit übertreten, da eine Vermischung dieser beiden Flüssigkeiten unerwünscht ist. Dies ist insbesondere bei dem Einsatz von hydrophoben Membranen der Fall, da die lipophilen Flüssigkeiten, die eine derartige Membran benetzen, generell nicht in das Blut übertreten sollen, um in jedem Fall lebensbedrohende Zustände zu vermeiden.

1 Um den Austritt der benetzenden Flüssigkeit zu vermeiden,
wird der Eintrittsdruck der nichtbenetzenden Flüssigkeit
auf die Membranoberfläche vorteilhafterweise größer sein,
als der zur Vermeidung des Austritts der benetzenden Flüs-
5 sigkeit aus der Membranoberfläche notwendige Differenz-
druck zwischen den beiden Flüssigkeiten. Demzufolge wird
also entweder die Membran bezüglich ihrer Porengröße und
Porenänge so gewählt, daß die vorstehend erwähnten Druck-
verhältnisse sicher eingehalten werden oder aber es wird
10 ein Unterdruck auf der Seite der benetzenden Flüssigkeit
oder aber ein Überdruck auf der Seite der nichtbenetzenden
Flüssigkeit an die Membran angelegt.

Vorteilhafterweise wird man bei Membranen, die die vorste-
15 hend erwähnten Abmessungen haben, einen relativen Unter-
druck bzw. Überdruck auf der Seite der benetzenden bzw.
nichtbenetzenden Flüssigkeit von 200 - 500 mm/Hg anlegen.

Dieser Unterdruck soll jedoch so eingestellt sein, daß
20 lediglich eine Vermischung der Flüssigkeiten verhindert,
nicht jedoch der Austausch der Verunreinigungen behindert
wird.

25

30

35

1 Fig. 1 zeigt eine Reinigungseinheit 10, die einen Behälter 12 aufweist, der in zwei Hälften 14 und 16 mittels einer Membran 18 geteilt ist. Dabei dient die Behälterhälfe 14 zur Aufnahme der zu reinigenden wässrigen Lösung, die über einen Zulauf 20 zugeführt wird und einen Ablauf 22 abgeführt wird. Die Reinigungsflüssigkeit läuft ebenfalls über einen Zulauf 24 zu und wird durch einen Ablauf 26 abgezogen.

10 In den Fig. 2 und 3 ist die Membran 18 vergrößert dargestellt gemäß dem in Fig. 1 gestrichelten Bereich. Die Membran 18 weist auf der einen Seite eine Oberfläche 28 auf, die der Behälterhälfe 14 zugewandt ist und mit der wässrigen Lösung 30 in Berührung steht. Bei der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform wird eine hydrophile Membran, beispielsweise aus Cellulosacetat eingesetzt, die in ihre Poren 32 die wässrige Lösung 30 aufnimmt. Die andere Oberfläche 34 der Membran wird ebenfalls noch von der wässrigen Lösung unter Bildung einer Phasengrenzschicht 36 benetzt, die mit der Reinigungsflüssigkeit 38 in Verbindung steht. Diese Phasengrenzschicht muß jedoch nicht zwangsläufig vorliegen, d.h. die Reinigungsflüssigkeit 38 kann auch direkt mit der Oberfläche 34 der Membran 18 in Verbindung stehen und somit nur mit der in den Poren 32 befindlichen wässrigen Lösung 30 wechselwirken.

20 In Fig. 3 ist eine weitere Ausführungsform der Erfindung gezeigt. In dieser Ausführungsform wird eine Membran aus einem hydrophoben Material, beispielsweise aus Polypropylen eingesetzt. In diesem Fall werden die Poren 30 mit der Reinigungsflüssigkeit gefüllt und die Oberfläche 28 wird ggf. mit einem dünnen Film 40 überzogen, der ebenfalls aus der Reinigungsflüssigkeit 38 besteht. Dieser Film 40 bzw. die in den Poren 32 befindliche Reinigungsflüssigkeit 38 tritt dann mit der wässrigen Lösung 30 in Berührung, so daß die darin gelösten lipophilen Substanzen in die Reinigungsflüssigkeit übertragen können.

- 1 In Fig. 4 ist schematisch eine Vorrichtung 42 gezeigt, die zur Reinigung von Blut eingesetzt werden kann, das mit lipophilen Substanzen verunreinigt ist. Diese Vorrichtung 42 weist eine Reinigungseinheit 44 auf, in deren Gehäuse
- 5 46 eine Vielzahl von Membranen 48 angeordnet ist. Aus Gründen der Veranschaulichung ist in der Reinigungseinheit gemäß Fig. 4 nur eine Membran 48 dargestellt.

Diese Membranen 48 teilen das Gehäuse in eine erste Kammer

- 10 50 und eine zweite Kammer 52, die jeweils nur über die Membran 48 miteinander strömungstechnisch in Verbindung sind.

Aus zeichnerischen Gründen ist die in Fig. 4 gezeigte Ausführungsform der Reinigungseinheit 44 aus flächigen Membranen angeordnet, so daß die optisch voneinander getrennten Kammern 50 und 52 erhalten werden. Es können jedoch natürlich auch Hohlfäden als Membranen eingesetzt werden, wobei der in den Fäden befindliche Hohlraum die eine Kammer und der die Fäden umgebende Raum die andere Kammer darstellt.

Im Betrieb wird ein erster Katheter 54 in eine Vene des Patienten eingesetzt und über eine Leitung 56 mit der ersten Kammer 50 der Reinigungseinheit 44 verbunden.

Zur Förderung des Blutes ist die Leitung 56 mit einer Pumpe 58 verbunden, die das Blut durch die Reinigungseinheit 44 fördert.

30 Die Kammer 50 ist weiterhin mit einer Rückführleitung 60 verbunden, die das durch die erste Kammer 50 geförderte Blut zu einem zweiten Katheter 62 fördert, der ebenfalls in dem Patienten eingesetzt ist.

35 Insgesamt gesehen stellt die Anordnung, bestehend aus Katheter 54, Leitung 56, Pumpe 58, Kammer 50, Rückführ-

1 leitung 60 und Katheter 62, einen Blutkreislauf dar, wie
er beispielsweise aus der Hämodialyse bekannt ist.

5 Auf der anderen Seite der Membran 48 ist - wie vorstehend
erläutert - die zweite Kammer 52 angeordnet. Diese Kammer
52 ist über eine Leitung 64 mit einem Reservoir 66 verbun-
den, das die Reinigungsflüssigkeit enthält.

10 Am Auslaß der Kammer 52 ist eine weitere Leitung 68 vorge-
sehen, die die durch die Kammer 52 entlang der Membran 48
geförderte Reinigungsflüssigkeit wieder aufnimmt.

15 Zu Förderzwecken ist diese Leitung 68 mit einer Pumpe 70
verbunden, die die Reinigungsflüssigkeit stets vom Reser-
voir 66 durch die Leitung 64 in die Kammer 52 und von dort
durch die Leitung 68 in das Reservoir 66 zurückführt.

20 Wie bereits vorstehend beschrieben, kann es vorteilhaft
sein, daß ein positiver oder negativer Transmembranrdruk
zwischen den Kammern 50 und 52 angelegt wird. Soll z.B. im
Reinigungsflüssigkeitskreislauf ein Unterdruck angelegt
werden, so ist stromauf der Kammer 52 eine Einrichtung 72
zur Erzeugung eines Druckgefälles zwischen den Kammern 50
und 52 vorgesehen, die vorteilhafterweise mit der Pumpe 70
25 zusammenwirkt. In einer speziellen Ausführungsform ist die
Einrichtung 72 zur Erzeugung eines Druckgefälles als Pumpe
ausgebildet und wirkt somit mit der stromab der Kammer 52
angeordneten Pumpe bei der Erzeugung dieses Druckgefälles
zusammen.

30 Läuft nämlich die als Pumpe ausgebildete Einrichtung 72
mit erhöhten Förderraten gegenüber der Pumpe 70, so wird
zwischen der Pumpe 70 und der Einrichtung 72 ein Überdruck
aufgebaut. Andererseits kann natürlich auch ein Unterdruck
35 dadurch erzeugt werden, daß die Förderrate der Einrichtung
72 geringer ist als die Förderrate der Pumpe 70. Im letzt-
genannten Fall, also zur Erzeugung eines Unterdrucks, kann

1 natürlich die Einrichtung 72 auch als Drosselorgan ausgebildet sein.

Soll die Vorrichtung weitgehend druckfrei arbeiten, so
5 wird die Einrichtung 72 nicht betrieben, d.h. die Reinigungsflüssigkeit kann durch die Leitung 64 ohne äußere Einflüsse strömen.

Vorteilhafterweise ist die Einrichtung 72 mit einem Drucksensor 74 über eine Leitung 76 verbunden, der die Druckverhältnisse zwischen der Pumpe 70 und der Einrichtung 72 steuert.

Vorteilhafterweise ist in der Leitung 68 ein Filter 78 zur Aufnahme der Verunreinigungen, beispielsweise ein Adsorptionsfilter aus Aktivkohle, vorgesehen, in dem die Reinigungsflüssigkeit stetig von den lipophilen Verunreinigungen befreit werden kann.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann natürlich nicht nur zur Reinigung von endogenen Toxinen, sondern auch zur Entfernung von exogenen Toxinen, beispielsweise zur Entfernung von in Überdosis eingenommenen Arzneimitteln, eingesetzt werden. Darüber hinaus kann dieses Verfahren auch nach Einnahme von schwermetallhaltigen Mitteln, beispielsweise Pflanzenschutzmitteln (wie Paraquat^(R)) eingesetzt werden. Wie bereits vorstehend erwähnt, ist es in solchen Fällen vorteilhaft, dem lipophilen Lösungsmittel eine darin lösliche Substanz zuzusetzen, die diese Toxine, insbesondere Schwermetallionen, bindet und somit aus dem Gleichgewicht entfernt. Hierzu gehören Chelatbildner, wie EDTA, 8-Hydroxychinolin, fettlösliche, polymere Ionenaustauscher auf COOH-Basis, insbesondere auf anionischer, kationischer oder komplexbildender Basis. Da diese Komplexbildner teilweise ebenfalls toxisch sind, muß entweder eine Diffusion dieser Stoffe in den anderen Kreislauf sicher verhindert werden oder aber diese Stoffe liegen be-

1 reits gekuppelt an lipophile Oligomere vor, die infolge ihrer Gr. 3e nicht mehr durch die Membranporen diffundieren können.

5 Im übrigen kann das Verfahren neben der in Fig. 4 gezeigten Ausführungsform, bei dem die Reinigungsflüssigkeit im Kreislauf geführt wird, auch in der sogen. Single-Pass-Verfahrensweise durchgeführt werden; d.h. es wird Reinigungsflüssigkeit aus dem Reservoir 66 bis zur Pumpe 70 geführt und dort unmittelbar ausgeschieden. Dementsprechend erübrigt sich der Einsatz des Reinigungsfilters 78, da die Reinigungsflüssigkeit nur einmalig gebraucht wird.

10

15 Weiterhin kann das erfindungsgemäße Verfahren natürlich auch zur Reinigung von Abwässern, Industrieflüssigkeiten usw. eingesetzt werden. So können beispielsweise hochgiftige Schwermetallionen und Phenole aus dem Abwasser unter Verwendung derartiger Filter abgetrennt werden. Dabei wird sichergestellt, daß selbst hochgiftige Reaktionsmittel,

20 die auf der abzutrennenden Seite vorliegen, nicht in das Abwasser oder nur in einem sehr geringen Umfang diffundieren können, so daß der Nutzen einer derartigen Behandlung weit größer ist als die dadurch bestehende potentielle Gefahr.

25

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

30

35

1 Beispiel 1:

Es wird ein Filter aus ca. 2000 Hohlfäden eingesetzt, die an ihrem stirnseitigen Ende mit der zu reinigenden Flüssigkeit beaufschlagt werden, die durch den Kanal des Hohlfadens strömt. Die Fäden selbst befinden sich in einem Behälter, der vier Öffnungen aufweist. Jeweils zwei Öffnungen stehen mit dem stirnseitigen Ende der Hohlfadenmembran in Verbindung, während die anderen beiden Öffnungen mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung stehen, der jeweils von dem stirnseitigen Ende der Hohlfadenmembran hermetisch getrennt ist. Durch die letzten beiden Öffnungen strömt die das Reaktionsmittel enthaltende Flüssigkeit, die die Außenoberfläche der Hohlfadenmembranen umströmt.

15 Es wird eine Hohlfadenmembran aus Celluloseacetat eingesetzt. Dabei hat der Kanal einen mittleren Durchmesser von 0,2 µm, eine mittlere Wandstärke von 0,03 µm und einen maximalen Porendurchmesser von 0,01 µm. Die aktive Oberfläche liegt bei $0,5 \text{ m}^2$.

Als zu reinigende Flüssigkeit lässt man eine wässrige Lösung von 2 mmol/l Naphtol in 100 mmol/l Trispuffer umlaufen, während als Reinigungsflüssigkeit Paraffinöl für pharmakologische Zwecke eingesetzt wird. In den Reinigungs-
25 kreislauf schaltet man ein Aktivkohlefilter ein, um das Naphtol aus dem Öl abzutrennen.

Man arbeitet bei der Zimmertemperatur und stellt auf der Ölseite einen Überdruck von etwa 0,5 bar ein.

Nach wenigen Minuten wird festgestellt, daß das Naphtol aus 1 Ltr. Lösung praktisch vollständig entfernt ist.

35 Beispiel 2:

Beispiel 1 wird wiederholt, mit der Maßgabe, daß eine hydrophobe asymmetrische Polysulfonmembran eingesetzt

- 1 wird, die von der Fa. Amincon als Hämofiltrationsmembran vertrieben wird. Anstelle des Überdrucks gemäß Beispiel 1 wird ein entsprechend großer Unterdruck eingestellt.
- 5 Es lässt sich auch hier feststellen, daß das Naphtol innerhalb weniger Minuten auf die lipophile Seite gewandert ist.

10

15

20

25

30

35

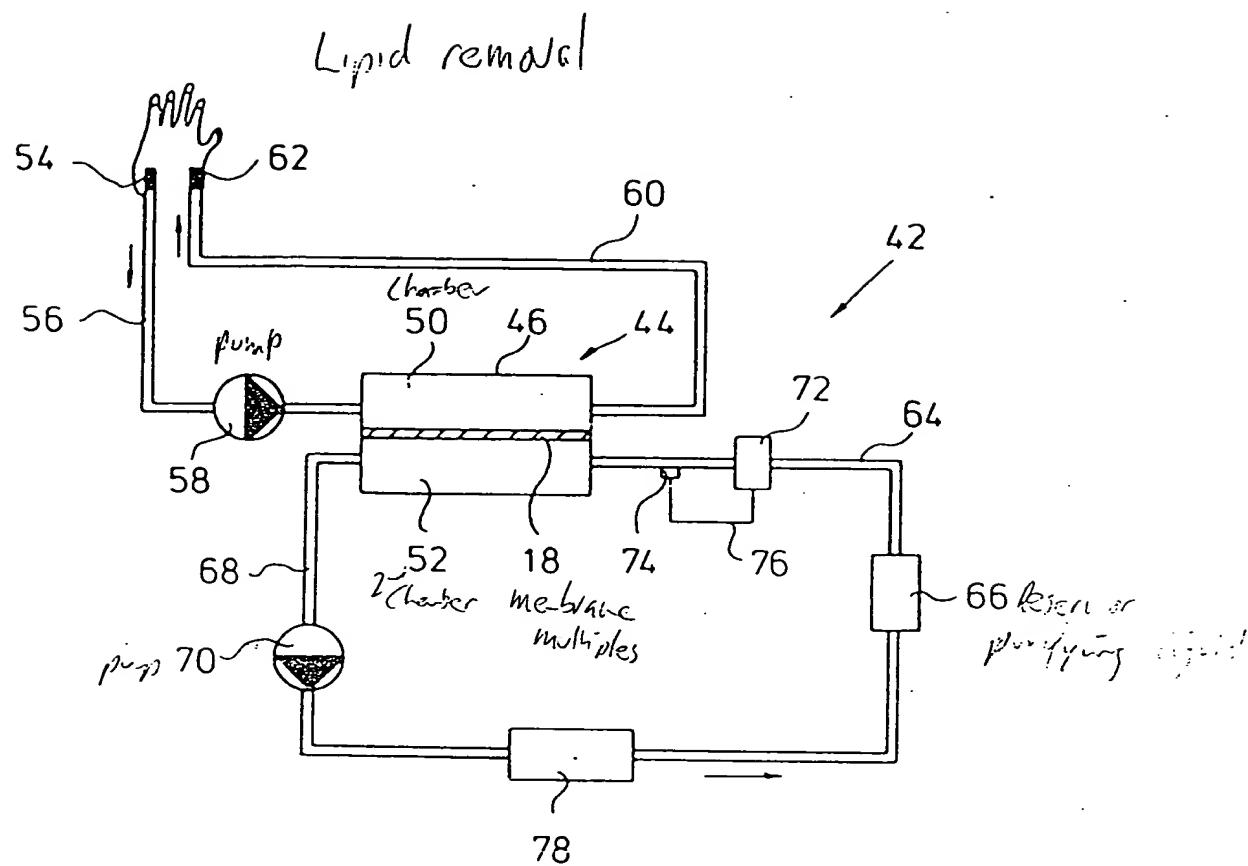


FIG. 4

3310263

Nummer:

Int. Cl. 3:

B 01 D 13/00

22. März 1983

27. September 1984

- 29 -

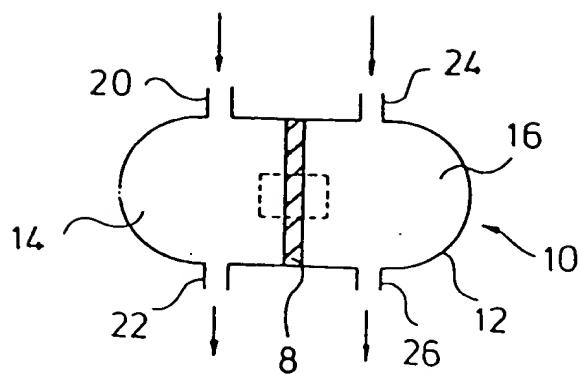


FIG. 1

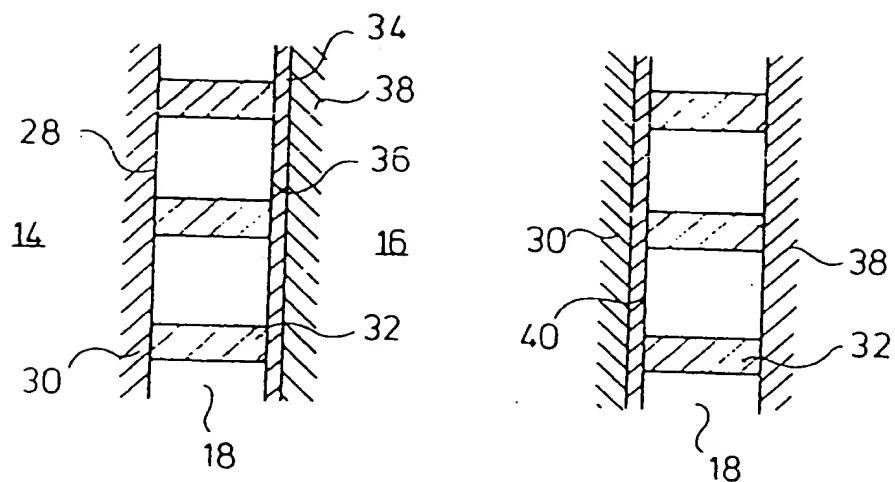


FIG. 2

FIG. 3

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox